

PCT/EP 04/000005

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 10 MAR 2004

WIPO PCT

EPO-BERLIN
07-01-2004

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen:

103 01 105.6

Anmeldetag:

09. Januar 2003

Anmelder/Inhaber:

Chemisch-pharmazeutisches Labor, Rolf Sachse
GmbH, Berlin/DE

Bezeichnung:

2-Amino-2H-chinazolin-Derivat und dessen pharma-
zeutisch verträgliche Salze zur Anwendung als thera-
peutische Wirkstoffe sowie diese Wirkstoffe enthal-
tende pharmazeutische Präparate

IPC:

C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 1. Dezember 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Letang

BEST AVAILABLE COPY

2-Amino-2H-chinazolin-Derivat und dessen pharmazeutisch verträgliche Salze zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe sowie diese Wirkstoffe enthaltende pharmazeutische Präparate

5 Beschreibung:

Die vorliegende Erfindung betrifft ein 2-Amino-2H-chinazolin-Derivat, dessen pharmazeutisch verträgliche Salze zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe und ein pharmazeutisches Präparat, enthaltend mindestens einen dieser Wirkstoffe, im

10 Besonderen bei der Behandlung von myeloproliferativen Erkrankungen, Bluthochdruck und Bronchodilation.

Myeloproliferative Erkrankungen gehören zu den Erkrankungen, welche das Knochenmark betreffen. Das gemeinsame Merkmal der myeloproliferativen

15 Erkrankungen ist eine selbstständige Vermehrung aller Blutzellen des Knochenmarks (rote und weiße Blutkörperchen sowie Blutplättchen). Zu ihnen gehören unter anderen die Polycythämia vera und essentielle Thrombozythämie. Erstere kann durch Thrombozytosen mit wechselndem Ausmaß begleitet sein.

20 Thrombozythämie ist eine bösartige Erkrankung des Knochenmarks, die durch eine erhöhte Anzahl der Blutplättchen (Thrombozyten) im Blut gekennzeichnet ist. Die Ursache für die Thrombozythämie ist ein Defekt der Stammzelle der Blutbildung, die der Ursprung aller Blutzellen ist und im Knochenmark gebildet wird. Die großen

Vorläuferzellen der Thrombozyten sind die Megakaryozyten, welche bei der

25 Thrombozythämie in starkem Maße gebildet werden. Beim Platzen eines einzigen Megakaryozyten werden mehrere tausend kernlose Blutplättchen freigesetzt. Bei der Behandlung von myeloproliferativen Erkrankungen, wie der essentiellen

Thrombozythämie, wird daher neben anderen die Verbindung 6,7-Dichlor-1,5-dihydroimidazo-[2,1-b]-chinazolin-2-[3H]-on eingesetzt, besser bekannt unter dem

30 Namen Anagrelid (vorzugsweise als Hydrochlorid verwendet). Anagrelid ist eine Substanz, die sich durch eine selektive thrombozytensenkende Wirkung auszeichnet.

Die Gabe von beispielsweise 3 mg/Tag verursacht nach einer Woche einen Thrombozytenabfall um 50 Prozent, wobei Anagrelid über einen noch unbekannten Hemmeffekt in die Megakaryozytopoese eingreifen soll. Andere Wirkungen sind in US-

A-3,932,407 und US-A-4,146,718 beschrieben, so bei der Verwendung als Blutplättchen anti-aggregatives oder blutdrucksenkendes Mittel und bei der Behandlung zur Bronchodilation.

- 5 Die Verbindung 6,7-Dichlor-1,5-dihydroimidazo-[2,1-b]-chinazolin-2-[3H]-on und deren Herstellung wurden erstmalig in US-A-3,932,407 beschrieben, worin eine Syntheseroute unter Verwendung von Phosphoroxychlorid via einer Anagrelidvorstufe, z.B. einem 2-Chloro-2H-chinazolin-Derivat, beschrieben wird, welche anschließend zur Anagrelid-Base, einer in Wasser schwerlöslichen Verbindung, zyklisiert wird. Zur
- 10 Verbesserung der Wasserlöslichkeit werden solche Wirkstoffe in Salze umgewandelt, da sie oftmals nur in dieser Form vom Körper aufgenommen werden können. Der verwendete Syntheseweg zum Anagrelid wurde seitdem in einigen anderen Druckschriften bezüglich bestimmter Zwischenstufen modifiziert.
- 15 In US-A-4,146,718 und US-A-5,801,245 wird die vorherige Verwendung der gesundheitlich bedenklichen Verbindung Phosphoroxychlorid umgangen durch die Bereitstellung eines 2-Amino-2H-chinazolin-Derivates, welches anschließend in wasserfreiem Ethanol mit einer organischen Base unter mehrstündigem Rückflusskochen zur Anagrelid-Base umgesetzt wird.
- 20 US-A-5,391,737 beschreibt eine thermische Zyklisierung in einem salzsauren Medium zur Anagrelid-Base über ein Cyano-haltiges Chinazolin-Derivat.
- 25 In US-6,388,073 B1 ist ein alternativer Syntheseweg zur Herstellung von Anagrelid via 2,3-Dichlorbenzaldehyd als Ausgangsstoff offenbart. Diese alternative Syntheseroute führt ebenfalls zur bekannten Anagrelid-Vorstufe eines 2-Amino-2H-chinazolin-Derivates, welches anschließend bei Raumtemperatur im Wässrigen unter Verwendung einer organischen Base zyklisiert wird.
- 30 Allen Verfahren ist gemein, dass die Anagrelid-Base nach deren Erhalt gereinigt und anschließend in ein pharmazeutisch verträgliches Salz überführt werden muss. Organische Basen, wie Triethylamin oder Pyridin, müssen vollständig abgetrennt werden, da es sich hier um stark gesundheitsschädliche Verbindungen handelt. Ebenfalls ist die Überführung in das Salz ein sehr sensibler Schritt. Er führt

systembedingt zu einer beginnenden sauren Hydrolyse des Lactam-Ringes des Anagrelids, die als nachteilig angesehen wird. Diese Hydrolyse findet auch nach Trocknung des Produktes weiterhin statt, was die Langzeitstabilität des Wirkstoffes negativ beeinflusst.

5

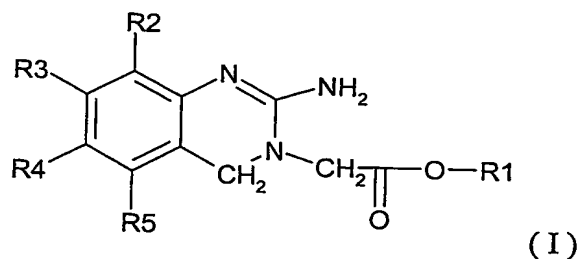
Die Inzidenz, an Polycythämia vera oder essentieller Thrombozythämie zu erkranken, liegt bei 0,5-1 auf 100.000 Individuen und Jahr. Polycythämia vera und essentielle Thrombozythämie gehören zu den relativ selten vorkommenden Krankheiten und werden daher auch als "Orphan diseases" bezeichnet. Auf Grund der begrenzten Anzahl potenzieller Patienten rechnet sich die Entwicklung spezifisch wirkender Arzneistoffe für Orphan diseases ökonomisch gar nicht. Sie sind gekennzeichnet durch hohe Entwicklungskosten bei gleichzeitig geringem Absatz. Die zudem hohen Produktionskosten von Anagrelid liegen oftmals in einer großen Anzahl von Synthesewegzwischenprodukten begründet, die mit mehr oder weniger geringen Ausbeuten hergestellt werden, wobei sich die Ausbeuten durch die Aufreinigungsschritte weiter verringern. Die Langzeitstabilität von Anagrelid wird zudem negativ beeinflusst durch die Notwendigkeit, diese Verbindung wegen der geringen Wasserlöslichkeit von Anagrelid-Base als pharmazeutisch verträgliches Hydrat-Hydrochlorid-Salz herzustellen, so dass es aufgrund der darin enthaltenen Chlorwasserstoffsäure und des Hydrat-Wassers zu einer langsam vorschreitenden Hydrolyse des Lactam-Ringes kommt.

Die der Erfindung zugrunde liegende Aufgabe besteht daher in der Bereitstellung eines neuen Wirkstoffes zur Behandlung myeloproliferativer Erkrankungen, Bluthochdruck und zur Bronchodilation, wobei der Wirkstoff einfacher, preiswerter und in Bezug auf die Anforderungen an die Umweltverträglichkeit und die Produktionsbedingungen verträglich herstellbar sein soll. Ebenfalls soll das Problem der begrenzten Lagerzeitstabilität von Anagrelid aufgrund von Hydrolyse vermieden werden.

Die Aufgabe wird gelöst durch die Bereitstellung von 2-Amino-2H-chinazolin-Derivaten und von deren pharmazeutisch verträglichen Salzen zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe der allgemeinen Formel I gemäß dem Anspruch 1, insbesondere zur Behandlung von myeloproliferativen Erkrankungen, Bluthochdruck und zur

Bronchodilation, sowie durch pharmazeutische Präparate, enthaltend die 2-Amino-2H-chinazolin-Derivate und deren pharmazeutisch verträgliche Salze, nach Anspruch 8. Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind in den Unteransprüchen angegeben.

- 5 Die erfindungsgemäßen 2-Amino-2H-chinazolin-Derivate weisen folgende allgemeine chemische Formel I auf.



- 10 Darin sind R1 eine Alkylgruppe mit 1 – 5 Kohlenstoff-Atomen und R2, R3, R4 und R5 unabhängig voneinander jeweils ein Chlor- oder Wasserstoff-Atom. Die Alkylgruppen können geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 - 5 Kohlenstoff-Atomen sein, umfassend Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, sek-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, sek-Pentyl, tert-Pentyl und neo-Pentyl. Bevorzugt sind Verbindungen, in denen R1
- 15 Methyl oder Ethyl ist. Weiter bevorzugt sind Verbindungen, in denen mindestens zwei Reste von R2, R3, R4 und R5 jeweils Chlor-Atome bedeuten. Besonders bevorzugt sind Verbindungen, in denen R1 für ein Methyl oder Ethyl steht, R2 und R3 jeweils ein Wasserstoff-Atom und R4 und R5 jeweils ein Chlor-Atom bedeuten.

- Die vorliegende Erfindung umfasst auch pharmazeutisch verträgliche Salze der Verbindung mit der Formel I zur Anwendung insbesondere bei der Behandlung von myeloproliferativen Erkrankungen, Bluthochdruck und zur Bronchodilation. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Salze der Verbindung mit der Formel I sind
- 25 Säureadditionssalze mit organischen und anorganischen Säuren, wie z.B. das Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Fumarat, Maleat, Lactat und Succinat.

- Bevorzugte 2-Amino-2H-chinazolin-Derivate zur Lösung der Aufgabe sind Methyl-(2-amino-5,6-dichlor-3,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrochlorid-hemihydrat und Ethyl-(2-amino-5,6-dichlor-3,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrochlorid-
- 30 hemihydrat sowie Methyl-(2-amino-5,6-dichlor-3,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-

hydrobromid-hemihydrat und Ethyl-(2-amino-5,6-dichlor-3,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrobromid-hemihydrat. Das enthaltende Kristallwasser kann auch in anderen Molverhältnissen vorliegen oder gegebenenfalls auch nicht vorhanden sein.

- 5 Die Synthese der Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel I kann beispielsweise durch die Syntheseroute aus obigen Druckschriften US-A-4,146,718 oder US-A-6,388,073 durchgeführt werden.

10 Die Herstellung der Salze kann in bekannter Art und Weise durch Zugabe der entsprechenden Säure zu einer methanolischen Aufschlämmung eines 2-Amino-2H-chinazolin-Derivates der Formel I erfolgen. Ebenfalls ist eine Salzbildung im Magen von Säugetieren denkbar, analog der Salzbildung von Anagrelid in US-A-6,388,073.

15 Die erfindungsgemäßen 2-Amino-2H-chinazolin-Derivate können im wässrigen Medium in Abhängigkeit vom pH-Wert ohne Zugabe von weiteren Hilfsstoffen oder stundenlanges Kochen unter Rückfluss zum Anagrelid zyklisieren. Durch die Zyklisierung in wässriger schwach alkalischer Lösung können bereits die erfindungsgemäßen Derivate der allgemeinen Formel I, worin R1 eine Alkylgruppe mit 1 – 5 Kohlenstoff-Atomen und R2, R3, R4 und R5 unabhängig voneinander jeweils ein
20 Chlor- oder Wasserstoff-Atom bedeuten, direkt ohne weiteren Syntheseaufwand als so genannte Prodrug-Verbindungen zur Anwendung insbesondere bei myeloproliferativen Erkrankungen und Bluthochdruck bei Säugetieren und vor allem beim Menschen eingesetzt werden, da der vorherrschende pH-Wert im Säugetier, insbesondere im
25 Darm, von 8 - 10 zu einer *in vivo* - Zyklisierung dieser Verbindung und damit zur Bildung des Wirkstoffes Anagrelid führt. Eine Zyklisierung der Verbindung mit der allgemeinen chemischen Formel I im stark sauren pH-Bereich, wie er beispielsweise im Magen von Säugetieren vorherrscht, wurde nur zu einem geringen Prozentsatz nachgewiesen.

30 Wenn der Begriff „Prodrug“ verwendet wird, bezieht er sich auf eine Verbindung der allgemeinen Formel I oder auf deren pharmazeutisch verträgliche Salze, da diese eine unmittelbare Vorstufe zum Wirkstoff Anagrelid darstellen und unter den gegebenen Umständen durch Zyklisierung zu der eigentlichen, aus dem Stand der Technik bekannten Wirkstoffsubstanz Anagrelid oder eines Anagrelid-Derivates führen.

Der beschriebene Einsatz von gesundheitsschädlichen organischen Basen, wie z.B. Triethylamin oder Pyridin, zur Zyklisierung der erfindungsgemäßen Verbindung bei der Herstellung von Anagrelid entfällt. Dieses Ergebnis führt zu einer Einsparung der weiteren Syntheseschritte zur Herstellung von Anagrelid und Anagrelid-Salz und deren nachgeschaltete Aufreinigung und damit zu einer höheren Produktionsausbeute. Zusätzlich wird das Problem der Hydrolyse des Wirkstoffes in Salzform ausgeschlossen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher auch ein pharmazeutisches Präparat, das als Wirkstoff wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls weitere Wirkstoffe sowie mindestens einen pharmazeutischen Hilfsstoff enthalten. Vorzugsweise werden diese Arzneimittel zur Behandlung von myeloproliferativen Erkrankungen, wie essentieller Thrombozythämie und Polycythämia vera (in Verbindung mit Thrombozytose), eingesetzt. Weiterhin kann das erfindungsgemäße Präparat zur Behandlung von Bluthochdruck und zur Bronchodilation eingesetzt werden. Entsprechende pharmazeutische Formulierungen werden aus mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträglichen Salzen und pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen, insbesondere Trägermaterialien, Lösungsmitteln, Füllstoffen, Verdünnungsmitteln, Farbstoffen und/oder Bindemitteln, in an sich bekannter Weise zubereitet bzw. hergestellt. Die Auswahl der eingesetzten festen oder flüssigen Hilfsstoffe sowie deren Mengen hängen davon ab, wie das Arzneimittel verabreicht wird.

Bevorzugte Zubereitungen bestehen in einer Darreichungsform, die zur oralen, enteralen, intravenösen (i.v.) oder örtlichen Applikation geeignet ist. Solche Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Filmtabletten, Dragées, Pillen, Kapseln, Pulver, Flüssigkeiten, wie Sirupe, Gele, injizierbare Flüssigkeiten, zur intravenösen Injektion usw. Weiterhin sind auch Depotformen, wie implantierbare Zubereitungen, sowie Suppositorien geeignet. Dabei geben die einzelnen Zubereitungen die erfindungsgemäßen Derivate je nach deren Art allmählich oder die gesamte Menge in kurzer Zeit an den Körper ab.

Zur oralen Verabreichung können Kapseln, Pillen, Tabletten, Dragées und Flüssigkeiten oder andere bekannte orale Darreichungsformen als pharmazeutische Präparate

eingesetzt werden. In diesem Falle können die Arzneimittel in der Weise formuliert sein, dass sie die Wirkstoffe entweder in kurzer Zeit freisetzen und an den Körper abgeben oder eine Depotwirkung aufweisen, so dass eine länger anhaltende, langsame Zufuhr von Wirkstoff zum Körper erreicht wird. Die Dosierungseinheiten können neben dem
5 mindestens einen 2-Amino-2H-chinazolin-Derivat und/oder dessen pharmazeutisch verträglichen Salzen einen oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe enthalten, beispielsweise Stoffe zur Einstellung der Rheologie des Arzneimittels, oberflächenaktive Stoffe, Lösungsvermittler, Mikrokapseln, Mikropartikel, Granulate, Verdünner, Bindemittel, wie Stärke, Zucker, Sorbit und Gelatine, ferner Füllstoffe, wie
10 Kieselsäure und Talkum, Gleitmittel, Farbstoffe, Duftstoffe und andere Stoffe.

Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des Wirkstoffs mit bekannten Hilfsstoffen, beispielweise inerten Verdünnungsmitteln wie Dextrose, Zucker, Sorbit, Mannit, Polyvinylpyrrolidon, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure,
15 Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Gleitmitteln, wie Carboxypolymethylen, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat, erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragées durch Überziehen von analog zu den Tabletten
20 hergestellten Kernen mit üblicherweise in Dragéeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon oder Schellack, Gummiarabicum, Talk, Titanoxid oder Zucker, hergestellt werden. Dabei kann auch die Dragée-hülle aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

25 Wirkstoffe enthaltende Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man den Wirkstoff mit einem inerten Träger wie Milchzucker oder Sorbit mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

30 Die erfindungsgemäßen 2-Amino-2H-chinazolin-Derivate können auch in Form einer Lösung formuliert werden, die für die orale Verabreichung bestimmt ist und die neben dem aktiven Derivat als Bestandteile mindestens ein pharmazeutisch verträgliches Öl und/oder mindestens eine pharmazeutisch verträgliche lipophile, oberflächenaktive Substanz und/oder mindestens eine pharmazeutisch verträgliche hydrophile,

oberflächenaktive Substanz und/oder mindestens ein pharmazeutisch verträgliches wassermischbares Lösungsmittel enthält.

5 Die erfindungsgemäßen Substanzen können auch in geeigneten Lösungen, wie beispielsweise physiologischer Kochsalzlösung, als Infusions- oder Injektionslösung zur Anwendung kommen. Für die parenterale Applikation können die Wirkstoffe in mindestens einem physiologisch verträglichen Verdünnungsmittel gelöst oder suspendiert sein. Zur Erhöhung der Löslichkeit können Lösungsvermittler zugesetzt werden.

10

Zur Formulierung eines injizierbaren Präparats kann ein beliebiger flüssiger Träger verwendet werden, in dem die erfindungsgemäßen Verbindungen gelöst oder emulgiert sind. Diese Flüssigkeiten enthalten häufig auch Stoffe zur Regulation der Viskosität, oberflächenaktive Stoffe, Konservierungsstoffe, Lösungsvermittler, Verdünner und weitere Zusatzstoffe, mit denen die Lösung isotonisch eingestellt wird. Zusammen mit den erfindungsgemäßen Derivaten können auch andere Wirkstoffe verabreicht werden.

15

Ebenfalls können die erfindungsgemäßen Substanzen Hilfsstoffe enthalten, welche in wässrigen Lösungen basisch reagieren, so dass die Zyklisierung der erfindungsgemäßen Substanzen erfolgen kann, beispielsweise in einem Inhalationsbad oder in einer Spray-Lösung zur Bronchodilation oder in einem Depot innerhalb oder außerhalb des Körpers des Säugetieres.

20

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Derivate der allgemeinen Formel I wird vom behandelnden Arzt bestimmt und hängt unter anderem vom Gewicht des Patienten, der Indikation, der Applikationsart und dem Schweregrad der Erkrankung ab. Die tägliche Dosis beträgt nicht mehr als 5 mg, üblicherweise 0,5 bis 5,0 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in zwei oder mehrere Tagesdosen gegeben werden kann.

25

30

Die folgenden Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung, schränken aber den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein, insbesondere nicht die Verwendung verschiedener optional substituierter Verbindungen der allgemeinen Formel I. Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert.

Die Temperaturen sind nicht korrigiert.

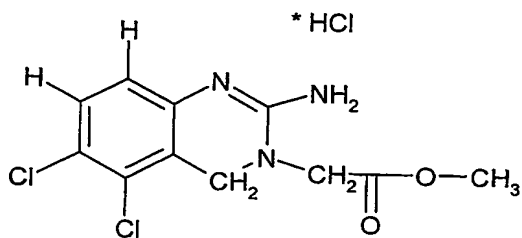
Vergleichsbeispiel 1

Methyl-(2-amino-5,6-dichlor-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrochlorid

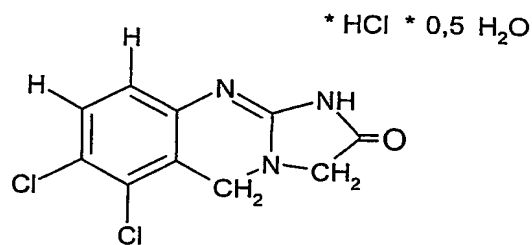
5

Zu 10 ml einer wässrigen salzsauren Lösung (0,1 M HCl) wurde zur Zyklisierung 0,3 mmol des Anagrelid - Prodrugs Methyl-(2-amino-5,6-dichlor-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrochlorid (Analyse UV-Maxima 217, 262 nm; MW 324,59; Smp. >250 °C),

entsprechend der allgemeinen Formel I, worin R1 eine Alkylgruppe mit einem Kohlenstoff-Atom, R2 und R3 jeweils ein Wasserstoff-Atom und R4 und R5 jeweils ein Chlor-Atom bedeuten, bei 37°C unter leichtem Rühren zugegeben. Nach einer Stunde waren 9,6 % des Prodrugs zu Anagrelid umgesetzt.



Prodrug



Anagrelid-Hydrochlorid

Vergleichsbeispiel 2

Methyl-(2-amino-5,6-dichlor-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrochlorid

Zu 10 ml pH-neutralem Wasser wurde zur Zyklisierung 0,3 mmol des Anagrelid - Prodrugs Methyl-(2-amino-5,6-dichlor-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrochlorid (MW 324,59), entsprechend der allgemeinen Formel I, worin R1 eine Alkylgruppe mit einem Kohlenstoff-Atom, R2 und R3 jeweils ein Wasserstoff-Atom und R4 und R5 jeweils ein Chlor-Atom bedeuten, bei 37°C unter leichtem Rühren zugegeben. Nach einer Stunde waren 58 % des Prodrugs zu Anagrelid umgesetzt.

Beispiel 1

Methyl-(2-amino-5,6-dichlor-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrochlorid

Zu 10 ml einer wässrigen basischen Lösung (0,1 M NaOH) wurde zur Zyklisierung 0,3 mmol des Anagrelid - Prodrugs Methyl-(2-amino-5,6-dichlor-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrochlorid, entsprechend der allgemeinen Formel I, worin R1 eine Alkylgruppe mit einem Kohlenstoff-Atom, R2 und R3 jeweils ein Wasserstoff-Atom und R4 und R5 jeweils ein Chlor-Atom bedeuten, bei 37°C unter leichtem Rühren zugegeben. Nach einer Stunde waren 100 % des Prodrugs zu Anagrelid umgesetzt.

Beispiel 2

Ethyl-(2-amino-5,6-dichlor-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrochlorid-hemihydrat

Zu 10 ml einer wässrigen basischen Lösung (15g Natriumhydrogencarbonat in 1l Wasser) wurde zur Zyklisierung 0,3 mmol des Anagrelid - Prodrugs Ethyl-(2-amino-5,6-dichlor-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrochlorid-hemihydrat, entsprechend der allgemeinen Formel I, worin R1 eine Alkylgruppe mit zwei Kohlenstoff-Atomen, R2 und R3 jeweils ein Wasserstoff-Atom und R4 und R5 jeweils ein Chlor-Atom bedeuten, bei 37°C unter leichtem Rühren zugegeben. Diese basische Lösung wurde so gewählt, dass sie einer üblichen Versuchsanordnung zur Simulation des Darmsaft-Milieus (pH-Wert zwischen 8 und 10) entspricht. Nach einer Stunde waren 100 % des Prodrugs zu Anagrelid umgesetzt.

Beispiel 3

Methyl-(2-amino-5,6-dichlor-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrochlorid-hemihydrat

Zu 10 ml einer wässrigen basischen Lösung (15g Natriumhydrogencarbonat in 1l Wasser) wurde zur Zyklisierung 0,3 mmol des Anagrelid - Prodrugs Methyl-(2-amino-5,6-dichlor-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrochlorid-hemihydrat, entsprechend der allgemeinen Formel I, worin R1 eine Alkylgruppe mit einem Kohlenstoff-Atom, R2 und R3 jeweils ein Wasserstoff-Atom und R4 und R5 jeweils ein Chlor-Atom bedeuten, bei 37°C unter leichtem Rühren zugegeben. Diese basische Lösung wurde so gewählt, dass sie einer üblichen Versuchsanordnung zur Simulation des Darmsaft-Milieus (pH-

Wert zwischen 8 und 10) entspricht. Nach einer Stunde waren 100 % des Prodrugs zu Anagrelid umgesetzt.

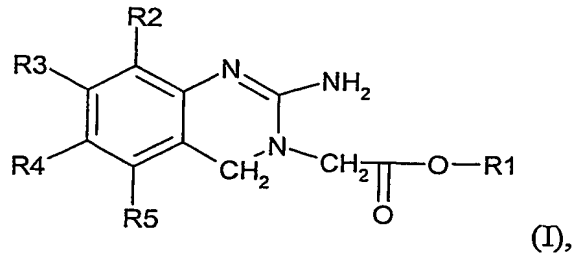
Beispiel 4

5 Ethyl-(2-amino-5,6-dichlor-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrobromid

10 Zu 10 ml einer wässrigen basischen Lösung (15g Natriumhydrogencarbonat in 1l Wasser) wurde zur Zyklisierung 0,3 mmol des Anagrelid - Prodrugs Ethyl-(2-amino-5,6-dichlor-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrobromid (Analyse UV-Maxima 204, 216, 262 nm; Smp. 291-293), entsprechend der allgemeinen Formel I, worin R1 eine Alkylgruppe mit zwei Kohlenstoff-Atomen, R2 und R3 jeweils ein Wasserstoff-Atom und R4 und R5 jeweils ein Chlor-Atom bedeuten, bei 37°C unter leichtem Rühren zugegeben. Diese basische Lösung wurde so gewählt, dass sie einer üblichen Versuchsanordnung zur Simulation des Darmsaft-Milieus (pH-Wert zwischen 8 und 10) entspricht. Nach einer 15 Stunde waren 100 % des Prodrugs zu Anagrelid umgesetzt.

Ansprüche

1. 2-Amino-2H-chinazolin-Derivat der allgemeinen chemischen Formel I



worin R1 eine Alkylgruppe mit 1 – 5 Kohlenstoff-Atomen und R2, R3, R4 und R5 unabhängig voneinander jeweils ein Chlor- oder Wasserstoff-Atom bedeuten, sowie dessen pharmazeutisch verträgliche Salze, zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe.

2. 2-Amino-2H-chinazolin-Derivat nach Anspruch 1 zur Anwendung bei myeloproliferativen Erkrankungen, Bluthochdruck und zur Bronchodilation bei Säugetieren.

3. 2-Amino-2H-chinazolin-Derivat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens zwei Reste von R2, R3, R4 und R5 jeweils Chlor-Atome bedeuten.

4. 2-Amino-2H-chinazolin-Derivate nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R1 für Methyl oder Ethyl steht, R2 und R3 jeweils ein Wasserstoff-Atom und R4 und R5 jeweils ein Chlor-Atom bedeuten.

5. 2-Amino-2H-chinazolin-Derivat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutisch verträglichen Salze ausgewählt sind aus der Gruppe, umfassend das Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Fumarat, Maleat, Lactat oder Succinat.

6. 2-Amino-2H-chinazolin-Derivate nach einem der vorstehenden Ansprüche, nämlich Methyl-(2-amino-5,6-dichlor-3,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-

hydrochlorid-hemihydrat, Methyl-(2-amino-5,6-dichlor-3,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrobromid-hemihydrat.

7. 2-Amino-2H-chinazolin-Derivate nach einem der vorstehenden Ansprüche 1 - 5, nämlich Ethyl-(2-amino-5,6-dichlor-3,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrochlorid-hemihydrat, Ethyl-(2-amino-5,6-dichlor-3,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrobromid-hemihydrat.

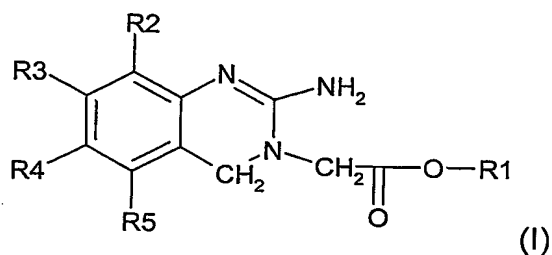
8. Pharmazeutisches Präparat, enthaltend mindestens einen Wirkstoff, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend 2-Amino-2H-chinazolin-Derivate der allgemeinen chemischen Formel I nach einem der vorstehenden Ansprüche und deren pharmazeutisch verträgliche Salze, und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff.

9. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens einer der pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffe in wässrigem Medium basisch reagiert.

2-Amino-2H-chinazolin-Derivat und dessen pharmazeutisch verträgliche Salze zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe sowie diese Wirkstoffe enthaltende pharmazeutische Präparate

5 Zusammenfassung:

Die Erfindung betrifft ein 2-Amino-2H-chinazolin-Derivat der allgemeinen chemischen Formel I, worin R1 eine Alkylgruppe mit 1 – 5 Kohlenstoff-Atomen und R2, R3, R4 und R5 unabhängig voneinander jeweils ein Chlor- oder Wasserstoff-Atom bedeuten, sowie
 10 dessen pharmazeutisch verträgliche Salze zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe und ein pharmazeutisches Präparat, enthaltend mindestens einen dieser Wirkstoffe, im Besonderen bei der Behandlung von myeloproliferativen Erkrankungen, Bluthochdruck und Bronchodilation.



This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images
problems checked, please do not report the
problems to the IFW Image Problem Mailbox**